

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-225189

(43)Date of publication of application : 18.12.1984

(51)Int.Cl.

C07D471/18

A61K 31/495

A61K 31/495

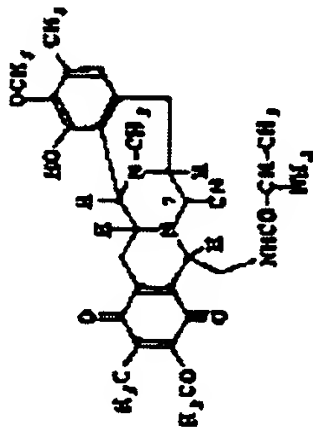
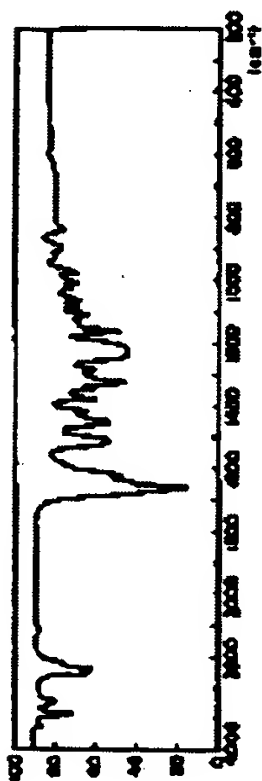
(21)Application number : 58-100023

(71)Applicant : SHIONOGI & CO LTD

(22)Date of filing : 03.06.1983

(72)Inventor : TSUJI NAOKI
KOBAYASHI MASAOKI

(54) QUINONAMIN DERIVATIVE AND ITS PREPARATION



(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The quinonamin (and its salt) having the estimated structure of formula, and exhibiting the following physical and chemical properties. Melting point, 136W138°C decomposition) [180°C (decomposition) as hydrochloride]; UV-absorption spectrum λ_{max} MeOH 270nm ($\epsilon=9200$); color reactions, positive to Dragendorff reaction; appearance, yellow crystal.

USE: Antibacterial agent effective to Gram-positive and Gram-negative bacteria, and an antitumor agent. It has high stability compared with quinonamin A.

PREPARATION: For example, the quinonamin A (of formula provided that the 7-position is OH) is made to react with a cyanizing agent such as NaCN using water as the solvent at 1W30°C under weak alkaline condition (preferably at 7.5W8.5pH).

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

BEST AVAILABLE COPY

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁 (JP)
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭59—225189

⑤ Int. Cl.³
C 07 D 471/18
A 61 K 31/495

識別記号
ADU
ADZ

庁内整理番号
6664—4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)12月18日

発明の数 3
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭ キノナミン誘導体およびその製造法

⑮ 特 願 昭58—100023
⑯ 出 願 昭58(1983)6月3日
⑰ 発 明 者 辻直樹
芦屋市奥池町14—22

⑱ 発 明 者 小林正明
神戸市須磨区竜が台2丁目1番
38—504
⑲ 出 願 人 塩野義製薬株式会社
大阪市東区道修町3丁目12番地
⑳ 代 理 人 弁理士 岩崎光隆

明 細 書

1. 発明の名称

キノナミン (Quinonamin) 誘導体およびその製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 下記の理化学的性状を有するシアノキノナミンおよびその塩。

a. 融点

136—138°C (分解) (塩酸塩 180°C (分解))

b. 紫外線吸収スペクトル

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 270nm ($\epsilon=9200$)

c. 赤外線吸収スペクトル

(クロロホルム中) (第1図参照)

d. 呈色反応

ドラージェンドルフ反応 陽性

e. 外観

黄色結晶

f. ¹H—核磁気共鳴スペクトル

(クロロホルム (CDC δ_3) 中, 200 MHz, 内
部基準 TMS) (第2図参照)

g. ¹³C—核磁気共鳴スペクトル

(クロロホルム (CDC δ_3) 中, 100 MHz, 内
部基準 TMS)

δ_{ppm} 186.18, 180.84, 176.02, 156.47, 147.01, 143.00, 140.96, 136.28, 130.83, 129.00, 127.24, 120.83d, 117.49, 116.74, 60.97q, 60.70q, 59.02d, 56.52d, 55.97d, 55.15d, 54.70d, 50.27d, 41.80q, 40.01t, 25.49t, 24.64t, 21.47q, 15.69q, 8.53q.

(2) キノナミンをシアノ化してシアノキノナミンを得ることを特徴とするシアノキノナミンの製造法。

(3) シアノキノナミンまたは、その製薬上許容される塩を含有することを特徴とする抗菌剤および抗腫瘍剤

3. 発明の詳細な説明

A. 発明の概要

本発明はシアノキノナミン (Cyanquinonamin) および、キノナミン (Quinonamin) のシアノ化に

よる同化合物の製造法に関する。

B. 先行技術

キノナミン(Quinonamin)Aは、主としてシユードモナス(Pseudomonas)属に属する菌により産生される。キノナミンAと同一化合物であると推定されるものとしてシユードモナス・フルオレッツェンス(Pseudomonas fluorescens)A2-2より産生されるY-16482a(特開昭57-18633)、シユードモナス・フルオレッツェンスSC12693より産生されるEM5519(J. Antibiotics 36, 190-193(1983))が知られている。

C. 構成

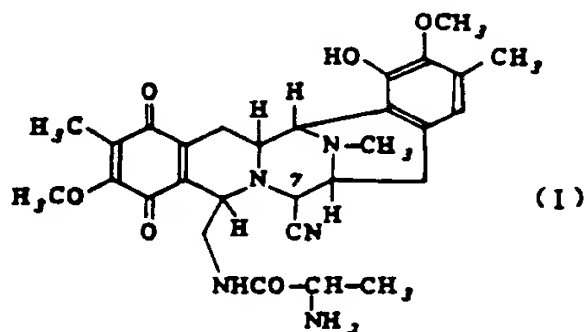
本発明者らは土壌および泥炭からの分離菌を用いてキノナミン(Quinonamin)Aを分離し、これをシアノ化することによるシアノキノナミンの製造方法を確認し、本発明を完成した。

シアノキノナミン(Cyanoquinonamin)の理化学的性状は下記のとおりである。

a. 融点

59.02d, 56.52d, 55.97d, 55.15d, 54.70d, 50.27d, 41.80q, 40.01t, 25.49t, 24.64t, 21.47q, 15.69q, 8.53q.

上記の性状によりシアノキノナミン(Cyanoquinonamin)は以下に示す構造式(I)で表わされると推定できる。



本発明においては、シアノキノナミンの原料としてバーギーのマニュアル第8版(Bergey's Manual of Determinative Bacteriology 8th Edition)に記載されているシユードモナス・フルオレッツェンス(Pseudomonas fluorescens)、タイプIIIより産生されたキノナミン(Quinonamin)を使用した。

なおキノナミンAの理化学的性状は下記のとおりであつた。

136-138°C(分解)(塩酸塩/80°C(分解))

b. 紫外線吸収スペクトル

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 270nm. (ϵ : 9200)

c. 赤外線吸収スペクトル

(クロロホルム)(第1図参照)

d. 呈色反応

ドラージェンドルフ反応 陽性

e. 外観

黄色結晶

f. ^1H -核磁気共鳴スペクトル

(クロロホルム(CDCl_3)中, 200MHz, 内部基準TMS)

(第2図参照)

g. ^{13}C -核磁気共鳴スペクトル

(クロロホルム(CDCl_3)中, 100MHz, 内部基準TMS)

δ_{ppm} 186.18s, 180.84s, 176.02s, 156.47s, 147.01s, 143.00s, 140.96s, 136.28s, 130.83s, 129.00s, 127.24s, 120.83d, 117.49s, 116.74s, 60.97q, 60.70q.

りであつた。

a. 分子式

$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{N}_2$

b. 紫外線吸収スペクトル

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 270nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$: 160)

c. 赤外線吸収スペクトル

(クロロホルム中)(第3図参照)

d. 呈色反応

ドラージェンドルフ反応 陽性

e. 外観

黄色非結晶性粉末

f. ^1H -核磁気共鳴スペクトル

(クロロホルム(CDCl_3)中, 200MHz, 内部基準TMS)

CH-CH_3 /; $-\text{C}-\text{CH}_3$ ($-\text{N-CH}_3$) 3;
OCH₃ 2のシグナルが認められた。

g. ^{13}C -核磁気共鳴スペクトル(キノナミンAのシアセチル体を使用)

(クロロホルム(CDCl_3)中, 100MHz, 内部

基準TMS)

8_{mp} 1862s. / 809s. / 724s. / 699s.
 1694s. / 565s. / 481s. / 429s.
 1405s. / 375s. / 315s. / 304s.
 1283d. / 269s. / 230s. 834d. 610q.
 607q. 576d. 572d. 532d. 508d.
 490d. 419s. 415q. 249s. 248s.
 229q. 210q. 182q. 159q. 85q

キノナミンAについては、昭和58年5月27日に行われた日本抗生物質学術協議会研究会で詳細が発表された。

また上記の性状により、本発明者らが使用したキノナミンAは前記の公知化合物と同一であると推定される。

次にシアノキノナミンを製造する方法を具体的に示す。

構造式(I)において7位が水酸基であるキノナミンAに、水を溶媒に用いシアノ化剤として、シアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどを加え、反応を室温(1~30℃)下、弱アルカリ性、好

ましくはpH7.5~8.5付近に保つ緩衝液中で行う。

以下、反応液を濾過し濾液を常法に従って処理することにより、本発明目的化合物シアノキノナミンを好収率で得ることができる。

シアノキノナミンは、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して抗菌力を有しており、医薬、動物薬または消毒薬として利用できる。

次にグラム陽性菌として、スタフィロコッカス・アウレウス(Staphylococcus aureus.) FDA 209P JC-1 (表/中ではJC-1と略す)、グラム陰性菌として、エシエリキア・コリ(Escherichia coli.) NIHJ JC-2 (表/中ではJC-2と略す)のそれぞれに対するキノナミンAおよびシアノキノナミンの抗菌作用を以下に示すパルプディスク法により測定し、結果を表/に示す。

・直径6mmのパルプディスクを表/に示す各濃度の薬液に浸したものによる培地上の各菌発育阻止円の直径(mm)により抗菌作用を示す。

(以下余白)

表 1.

薬物濃度 (μ g/ml)	抗菌力 (阻止円直径(mm))			
	キノナミン A		シアノキノナミン	
	JC-1	JC-2	JC-1	JC-2
16	24	14	21	10
8	21	12	16	9
4	18	11	11	7
2	15	9	±	—
1	12	8	—	—

注 ±痕跡 —活性なし

なおシアノキノナミンは、キノナミンAに比べてかなり安定性がよいことが特徴であり、表/に示すような抗菌作用をもつことは、極めて重要であると考えられる。

またシアノキノナミンは、抗腫瘍作用も有し、P388マウス白血病に対し、10mg/kgの腹腔内投与で延命効果が見られた。

したがって、シアノキノナミンは、経口的または非経口的に人または動物に投与される。常用される賦形剤、安定化剤、保存剤、湿潤剤、界面活性剤などを用いて、錠剤、カプセル剤、散剤、細

粒剤、顆粒剤などとして経口投与することも可能であるし、注射剤、塗布剤、坐剤などとして非経口で投与することも可能である。これら化合物の投与量は治療目的に応じて変更する。

以下の実施例においてシアノキノナミンの製造例を示すが、同実施例は何ら本願発明を限定するものではない。

実施例

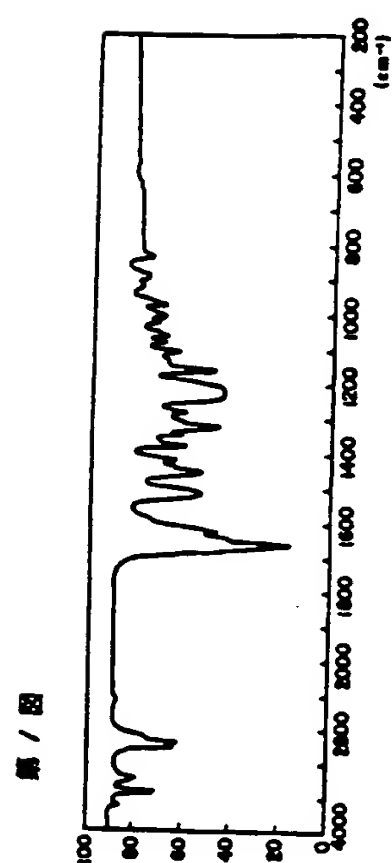
式(I)において7位が水酸基であるキノナミンA 100mgを50mlの0.1Mリン酸二水素ナトリウムに溶解し、これにシアン化ナトリウム245mgを加え、水酸化ナトリウムの水溶液を用いてpH7.9に調節後、室温下、1時間攪拌する。次に、反応液を濾過し、濾液を30mlの塩化メチレンにて2回抽出後、塩化メチレン層を水洗し、塩化メチレンを留去することにより87mgの黄色針状結晶として本発明目的化合物シアノキノナミンを得る。

4 図面の簡単な説明

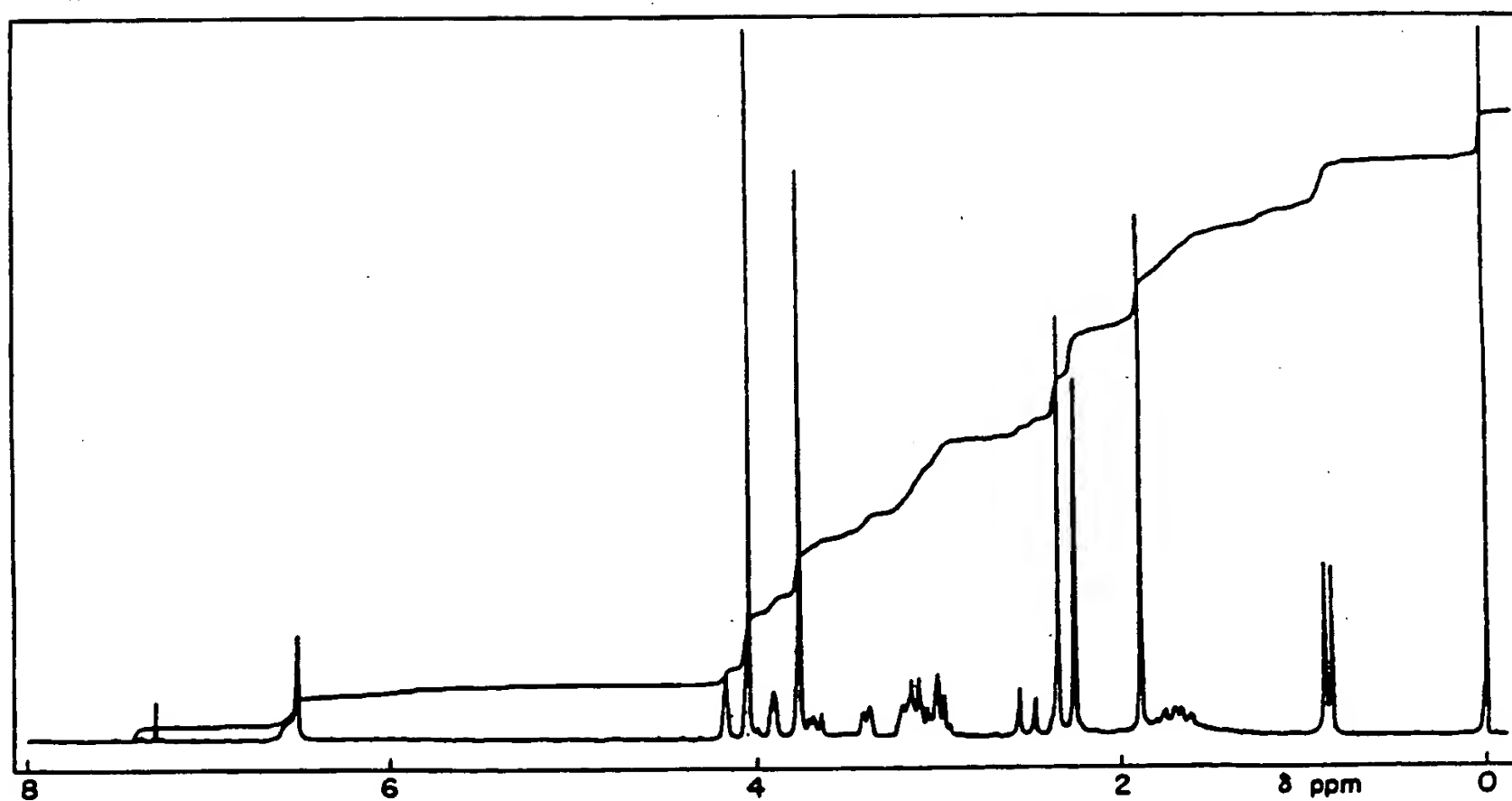
第1図はシアノキノナミンのクロロホルム中に

おける赤外線吸収スペクトルを示し、第2図はシ
アノキノナミンのクロロホルム(CDCl_3)中の ^1H -
核磁気共鳴スペクトルを示し、第3図はキノナ
ミンAのクロロホルム中における赤外線吸収スペ
クトルを示す。

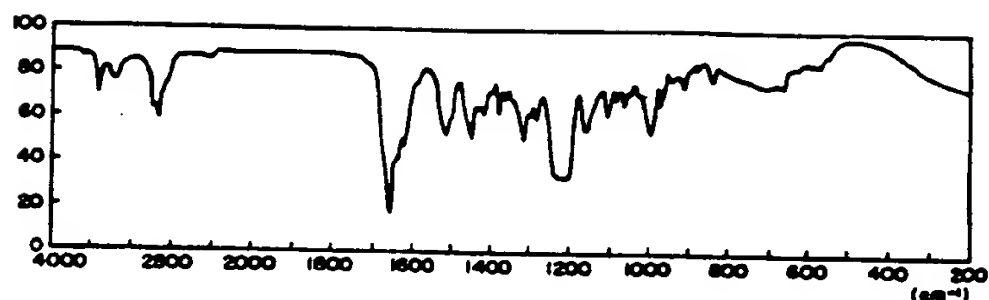
特許出願人 塩野義製薬株式会社
代理人 弁理士 岩崎 光隆



第2図



第3図



手続補正書(方式)

昭和58年10月27日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和58年特許願第100023号

2. 発明の名称

キノナミン誘導体およびその製造法

(本手続補正書により補正)

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地 〒541
オオサカセイゴレクドレウマチ
レオノギセイマク

名称 (102) 塩野製薬株式会社

代表者 吉 利 一 造

4. 代理人

住所 大阪市福島区豊洲5丁目12番4号 〒553

塩野製薬株式会社 特許部

(電話 06-458-5881)

氏名 弁護士(8703) 岩 崎 光 隆

5. 手続補正命令の日付

昭和58年9月27日(発令日)

6. 補正の対象

明細書の発明の名称の欄

7. 補正の内容

明細書の発明の名称を「キノナミン誘導体およびその製造法」に訂正する。

8. 添付書類の目録

(1) 訂正願書(正副)

各/通

(2) 委任状

/通

以 上

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.